

5. Оганов Р. Г., Концевая А. В., Калинина А. М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваск. тер. и проф. – 2011. – № 4. – С. 4–9.

6. Ощепкова Е. В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и пути по ее снижению // Кардиология. – 2009. – № 49 (2). – С. 67–72.

Поступила 12.01.2016

**Т. А. ДЕНИСЮК¹, М. В. ПОКРОВСКИЙ², Г. А. ЛАЗАРЕВА¹, Т. Г. ПОКРОВСКАЯ²,
М. В. КОРОКИН², О. А. ОСИПОВА², А. И. ЛАЗАРЕВ¹, Л. Н. СЕРНОВ², С. А. ДЕМЧЕНКО²**

СОЧЕТАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТИНОВ И ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ L-НОРВАЛИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТОКСИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

¹Кафедра фармакологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России,
Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3; тел. (4712) 58-77-66. E-mail: denitatyana@yandex.ru;
²кафедра фармакологии ФГАОУ ВПО «БелГУ», Медицинский институт,
факультет лечебного дела и педиатрии,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85; тел. (4722) 30-13-73

Использование сочетанного применения неселективного ингибитора аргиназы L-норвалина с симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином на фоне моделирования эндотоксин-индуцированной патологии введением штамма 603 *Staphylococcus aureus* проявляет эндотелио- и кардиопротективное действие, выражающееся в предотвращении увеличения КЭД, адренореактивности, сохранении миокардиального резерва и нормализации значений биохимических маркеров (Тотал NO, Экспрессия eNOS, C-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО). При этом сочетанная терапия не обнаружила аддитивного действия препаратов.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, статины, L-норвалин, эндотоксин.

**T. A. DENISYUK¹, M. V. POKROVSKY², G. A. LAZAREVA¹, T. G. POKROVSKAYA²,
M. V. KOROKIN², O. A. OSIPOVA², A. I. LAZAREV¹, L. N. SERNOV², S. A. DEMCHENKO²**

COMBINED USE OF STATINS AND INHIBITORS OF ARGINASE L-NORVALINE FOR CORRECTING ENDOTOKSIN-INDUCING ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

¹Department of pharmacology, SEI HPE KSMU of Russian ministry of health,
Russia, 305041, Kursk, Karl's Marks str., 3; tel. (4712) 58-77-66. E-mail: denitatyana@yandex.ru;
²department of pharmacology FSAEI VPO «BSU», Institute of medicine,
department of pediatrics and medical business,
Russia, 308015, Belgorod, Victory str., 85; tel. (4722) 30-13-73

Using of the combined use of non-selective inhibitor of arginase L-norvaline with simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin and rosuvastatin nanopartikulirovanny on background modeling endotoxin-induced disease, the introduction of strain 603 *Staphylococcus aureus* shows ekdtoteli- and cardioprotective effects, manifested in preventing the proliferation of coefficient of endothelial dysfunction (CED), adrenoreactivity, maintaining myocardial reserve and normalization values of biochemical markers (Total NO, Expression of eNOS, C-reactive protein, IL-6, TNF). Thus, combination therapy found no additive effect of drugs.

Key words: endothelial dysfunction, statins, L-norvalin, endotoxin.

Введение

В последнее время в абдоминальной хирургии уделяется большое внимание эндотоксин-индуцированным поражениям сердечно-сосудистой системы [12, 13, 15, 16]. При этом выстраивает-

ся четкая последовательность событий: эндотоксиновый шок с полиорганной патологией -> выброс провоспалительных цитокинов -> эндотелиальная дисфункция -> системный васкулит -> повышение проницаемости сосудистой стенки и

эндотелия для лимфоцитов -> гиперлиппротеинемия -> начало атеросклеротического процесса [12, 13, 15, 16].

Логично предположить, что аналогичный алгоритм может быть принят для любой эндотоксин-индуцированной патологии независимо от причины ее возникновения, учитывая критически повышенные уровни провоспалительных цитокинов [4, 7].

Можно предположить, что одной из фармакологических стратегий коррекции эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции является сочетанное использование ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы [3, 5, 8] и ингибитора аргиназы L-норвалина [3, 5, 8].

Материалы и методы исследования

Опыты проводились на белых крысах-самцах линии Wistar массой 200–250 г. Моделирование эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции (ЭИЭД) проводили путем подкожного введения 0,1 мл свежей взвеси *Staphylococcus aureus* (штамм 603) в концентрации 10 миллиардов микробных тел в 1 мл.

Ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы в сочетании с ингибитором аргиназы L-норвалином 10 мг/кг вводили ежедневно внутривенно в течение

7 суток. Животные были разделены на экспериментальные группы (n = 10): 1-я – интактные; 2-я – эндотоксин-индуцированная эндотелиальная дисфункция; 3-я – ЭИЭД + L-норвалин 10 мг/кг; 4-я – ЭИЭД + симвастатин 8,5 мг/кг; 5-я – ЭИЭД + аторвастатин 4,3 мг/кг; 6-я – ЭИЭД + розувастатин 8,5 мг/кг; 7-я – ЭИЭД + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг; 8-я – ЭИЭД + симвастатин 8,5 мг/кг + L-норвалин 10 мг/кг; 9-я – ЭИЭД + аторвастатин 4,3 мг/кг + L-норвалин 10 мг/кг; 10-я – ЭИЭД + розувастатин 8,5 мг/кг + L-норвалин 10 мг/кг; 11-я – ЭИЭД + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг + L-норвалин 10 мг/кг.

На 8-й день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) – измеряли непрерывно посредством аппаратно-программного комплекса «Віорас». Помимо измерения АД проводили ряд функциональных проб в

Таблица 1

Влияние сочетанного применения неселективного ингибитора аргиназы L-норвалина с симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином на динамику гемодинамических показателей у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (M±m, n=10)

Группы животных	САД	ДАД	КЭД
Интактные	129,4±2,2	89,2± 1,1	1,1 ± 0,1
Эндотоксин-индуцированная эндотелиальная дисфункция (ЭИЭД) (n=10)	117,6±2,3*	85,0±2,1	3,7±0,5*
ЭИЭД + L-норвалин 10 мг/кг (n=10)	115,3±2,4	79,1±2,2	2,5±0,4*
ЭИЭД + симвастатин 8,5 мг/кг (n=10)	127,3±2,8	87,1±1,9	2,3±0,5**
ЭИЭД + аторвастатин 4,3 мг/кг (n=10)	130,0±3,3	85,8±2,2	2,1±0,3**
ЭИЭД + розувастатин 8,5 мг/кг (n=1)	135,0±3,8	83,1±2,1	1,7±0,5**
ЭИЭД + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг (n=10)	129,6±4,3	84,9±2,0	1,5±0,2**
ЭИЭД + L-норвалин 10 мг/кг + симвастатин 8,5 мг/кг (n=10)	122,1±3,0	84,1±2,1	2,6±0,4*
ЭИЭД + L-норвалин 10 мг/кг + аторвастатин 4,3 мг/кг (n=10)	125,3±3,2	82,3±2,0	2,5±0,3*
ЭИЭД + L-норвалин 10 мг/кг + розувастатин 8,5 мг/кг (n=1)	126,3±3,1	81,9±2,1	2,7±0,4*
ЭИЭД + + L-норвалин 10 мг/кг + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг (n=10)	127,3±3,2	84,2±2,4	2,5±0,3*

Примечание: САД – систолическое артериальное давление (мм рт. ст.), ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.), КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции (усл. ед.), * – достоверное различие с группой интактных животных (p<0,05); # – достоверное различие с группой с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (ЭИЭД) (p<0,05).

представленной последовательности: 1. Проба на эндотелийзависимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г). 2. Проба на эндотелийнезависимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора нитропрусида натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г) [1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 14].

Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД) [1, 2, 6, 9, 10, 11, 14, 17, 18].

Для оценки кардиопротективной активности проводили функциональные пробы на адренореактивность [1, 2, 6, 9, 10, 11, 14, 17, 18] и исчерпание миокардиального резерва [1, 2, 6, 9, 10, 11, 14, 17, 18].

Динамику значений биохимических маркеров (Тотал NO, Экспрессия eNOS, С-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО) у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией оценивали с помощью стандартных наборов реактивов [2].

Достоверность изменений абсолютных параметров определяли разностным методом вариационной статистики с нахождением средних значений сдвигов (M), средней арифметической ($\pm m$)

и вероятности возможной ошибки (p) по таблицам Стьюдента. Различия оценивали как достоверные при $p < 0,05$. Статистические расчёты проводились с использованием программы «Microsoft Excel 7.0».

Результаты исследования и обсуждение

Монотерапия неселективным ингибитором аргиназ L-норвалином (10 мг/кг) ежедневно внутрижелудочно на фоне моделирования эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции умеренно нормализовала КЭД и существенно не влияла на показатели АД (табл. 1). Значение КЭД составило $2,5 \pm 0,4$ у. е. Ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатин (8,5 мг/кг), аторвастатин (4,3 мг/кг), розувастатин (8,5 мг/кг) и нанопартикулированный розувастатин (11,6 мг/кг) в наиболее эффективных дозах существенно улучшали КЭД и не влияли на АД (табл. 1). Значения КЭД находились в диапазоне 2,3–1,5 у. е.

Сочетанное применение L-норвалина со статинами не показало аддитивного эффекта в отношении КЭД и АД. Значения оказались даже несколько выше, чем при монотерапии статинами, однако статистически значимо отличались от интактных животных (табл. 1).

Параллельно обнаружена положительная динамика показателей сократимости при проведе-

Таблица 2

Влияние сочетанного применения неселективного ингибитора аргиназ L-норвалина с симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином на динамику показателей сократимости при проведении нагрузочных проб у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией ($M \pm m$, $n=10$)

Группа животных	Адренореактивность (мм рт. ст.)	Исчерпание миокардиального резерва (%)
Интактные	$201,5 \pm 9,4$	$112,7 \pm 10,9$
Эндотоксин-индуцированная эндотелиальная дисфункция (ЭИЭД) ($n=10$)	$240,3 \pm 8,7^*$	$79,4 \pm 3,9^*$
ЭИЭД + L-норвалин 10 мг/кг ($n=10$)	$220,7 \pm 8,3^*$	$92,4 \pm 5,7^*$
ЭИЭД + симвастатин 8,5 мг/кг ($n=10$)	$232,0 \pm 8,9^*$	$87,4 \pm 3,7^*$
ЭИЭД + аторвастатин 4,3 мг/кг ($n=10$)	$222,1 \pm 8,5^{*#}$	$97,0 \pm 4,9^*$
ЭИЭД + розувастатин 8,5 мг/кг ($n=10$)	$221,0 \pm 8,4^{*#}$	$109,4 \pm 5,7^{*#}$
ЭИЭД + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг ($n=10$)	$219,1 \pm 8,7^{*#}$	$99,9 \pm 6,3^{*#}$
ЭИЭД + L-норвалин 10 мг/кг + симвастатин 8,5 мг/кг ($n=10$)	$232,6 \pm 7,5^{*#}$	$89,1 \pm 3,6^{*#}$
ЭИЭД + L-норвалин 10 мг/кг + аторвастатин 4,3 мг/кг ($n=10$)	$231,9 \pm 8,4^{*#}$	$88,9 \pm 3,9^{*#}$
ЭИЭД + L-норвалин 10 мг/кг + розувастатин 8,5 мг/кг ($n=10$)	$223,9 \pm 9,6^{*#}$	$88,5 \pm 4,9^{*#}$
ЭИЭД + L-норвалин 10 мг/кг + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг ($n=10$)	$226,5 \pm 8,4^{*#}$	$90,1 \pm 5,0^{*#}$

Примечание: * – достоверное различие с группой интактных животных ($p < 0,05$); # – достоверное различие с группой с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (ЭИЭД) ($p < 0,05$).

Влияние сочетанного применения неселективного ингибитора аргиназ L-норвалина с симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином на динамику значений биохимических маркеров (Тотал NO, Экспрессия eNOS, C-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО) у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (M±m, n=10)

Группа животных	NOx	Экспрессия eNOS	Уровень СРБ	ИЛ-6	ФНО
Интактные	116,8±10,3	5,4±0,21	0,05±0,01	0,43±0,17	8,42±2,51
Эндотоксин-индуцированная эндотелиальная дисфункция (ЭИЭД) (n=10)	182,3±12,4*	0,04±0,01*	0,38±0,01*	6,87±1,93*	17,83±3,79*
ЭИЭД + L-норвалин 10 мг/кг (n=10)	141,4±12,7**	1,97±0,10**	0,21±0,02**	2,78±1,79**	10,23±2,08**
ЭИЭД + симвастатин 8,5 мг/кг (n=10)	122,9±8,4**	1,93±0,12**	0,08±0,01**	1,03±0,62**	10,76±1,70**
ЭИЭД + аторвастатин 4,3 мг/кг (n=10)	130,0±10,9**	2,07±0,21**	0,09±0,01**	1,27±0,33**	9,89±1,79**
ЭИЭД + розувастатин 8,5 мг/кг (n=1)	122,1±9,9**	3,04±0,35**	0,11±0,01**	1,17±0,33**	10,80±1,99**
ЭИЭД + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг (n=10)	132,1±10,3**	4,01±0,56**	0,18±0,01**	1,48±0,24**	9,56±1,87**
ЭИЭД + L-норвалин 10 мг/кг + симвастатин 8,5 мг/кг (n=10)	145,7±10,7**	2,19±0,37**	0,38±0,06**	2,54±0,24**	9,12±1,12**
ЭИЭД + L-норвалин 10 мг/кг + аторвастатин 4,3 мг/кг (n=10)	143,5±9,9**	2,41±0,34**	0,42±0,08**	1,94±0,19**	8,79±0,91**
ЭИЭД + L-норвалин 10 мг/кг + розувастатин 8,5 мг/кг (n=1)	139,1±9,5**	2,52±0,41**	0,57±0,09**	1,89±0,21**	8,42±0,87**
ЭИЭД + L-норвалин 10 мг/кг + нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг (n=10)	117,8±10,0**	2,97±0,41**	0,83±0,09**	1,87±0,20**	7,56±0,79**

Примечание: NOx – конечные метаболиты NO (мкмоль/л); экспрессия eNOS (%); уровень СРБ – С-реактивного белка (мг/л); ИЛ-6 – интерлейкин 6 (пг/мл), ФНО – фактор некроза опухоли (пг/мл), * – достоверное различие с группой интактных животных (p<0,05); ** – достоверное различие с группой с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (ЭИЭД) (p<0,05).

нии нагрузочных проб у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (табл. 2). L-норвалин уступал по активности статинам как в отношении предотвращения увеличения адренореактивности, так и в отношении сохранения расширительного резерва. Сочетанное использование L-норвалина с симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином не привело к аддитивному усилению эффекта, и значения внутрижелудочкового давления при нагрузочных пробах приближались к таковым в серии с L-норвалином и уступали ингибиторам ГМГ-Ко-А-редуктазы (табл. 2).

Аналогичная тенденция обнаружена и в отношении значений биохимических маркеров у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (табл. 3).

Наиболее существенно протективное действие сочетанного применения L-норвалина с ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином проявлялось в отношении уровня С-реактивного белка и значений провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО, уровни которых были сопоставимы во всех сериях экспериментов с применением фармакотерапии. Мы не обнаружили аддитивного действия сочетанного применения на данной модели патологии (табл. 3).

Таким образом, использование сочетанного применения неселективного ингибитора аргиназы L-норвалина с симвастатином, аторвастатином, розувастатином и нанопартикулированным розувастатином на фоне моделирования эндотоксин-индуцированной патологии введением штамма 603 *Staphylococcus aureus* проявляет эндотелио- и кардиопротективное действие, выражающееся в предотвращении увеличения КЭД, адренореактивности, сохранении миокардиального резерва и нормализации значений биохимических маркеров (Тотал NO, Экспрессия eNOS, С-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО). При этом сочетанная терапия не обнаружила аддитивного действия препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артюшкова Е. В., Покровский М. В., Артюшкова Е. Б., Корокин М. В., Гудырев О. С., Белоус А. С. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазидина при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 3. – С. 5–10.
2. Гуманова Н. Г., Артюшкова Е. Б., Мешельская В. А., Кочкаров В. И., Покровская Т. Г., Даниленко Л. М., Корнеев М. М., Покровский М. В., Пашин Е. Н. Влияние антиоксидантов Q510 и резвератрола на регуляторную функцию эндотелия у крыс с моделированной артериальной гипертензией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143. № 6. – С. 619–622.
3. Долженкова Т. В., Якушев В. И., Покровский М. В., Покровская Т. Г., Денисюк Т. А., Титарева Л. В., Арустамова А. А., Белоус А. С., Гудырев О. С., Артюшкова Е. Б. Эндотелиопротективные, кардиопротективные эффекты аторвастатина и его комбинаций с L-аргинином и резвератролом в эксперименте // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 7. – С. 61–65.
4. Князева С. Г., Лазарев А. И., Рыбников В. Н., Конопля А. А., Грачева Г. В., Ломакина О. П., Гаврилюк В. П., Келехсаева Л. Е. Клинико-иммунологическая эффективность иммунофана глутаксима и мексидола у больных хроническим сальпингоофоритом в условиях применения лапароскопических методов лечения // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2007. – № 3. – С. 74–81.
5. Коновалова Е. Л., Черноморцева Е. С., Покровский М. В., Покровская Т. Г., Дудина Э. Н., Лопатин Д. В., Денисюк Т. А., Котельникова Л. В., Лесовая Ж. С. Коррекция эндотелиальной дисфункции комбинацией L-норвалина и мексидола // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 17. № 4–1 (123). – С. 175–181.
6. Корокин М. В., Носов А. М., Покровский М. В., Артюшкова Е. Б., Покровская Т. Г., Метельская В. А., Кочкаров В. И., Корокина Л. В., Файтельсон А. В., Гудырев О. С., Пашин Е. Н., Дудка В. Т., Туманова Н. Г. Сравнительное исследование эндотелио- и кардиопротективных свойств фуростаноловых гликозидов из культуры клеток растения *discorea deltaidea* и 17 β -эстрадиола // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 9. – С. 137–140.
7. Лазарева Г. А., Бровкина И. Л., Прокопенко Л. Г. Эссенциале и рибоксин как индукторы иммуномодулирующей активности стромы эритроцитов в норме и при токсических формах анемии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. – Т. 67. № 5. – С. 23–27.
8. Локтионова И. Л., Покровский М. В., Рагулина В. А., Титарева Л. В., Денисюк Т. А., Ступакова Е. В., Сытник М. В., Сароян К. В., Лосенок С. А. Состояние функции сосудистого эндотелия при инфекционной патологии различной этиологии // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 17. № 4–1 (123). – С. 20–31.
9. Покровский М. В., Покровская Т. Г., Кочкаров В. И., Артюшкова Е. Б. Эндотелиопротекторные эффекты L-аргинина при моделировании дефицита окиси азота // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – № 71 (2). – С. 29–31.
10. Покровский М. В., Кочкаров В. И., Покровская Т. Г., Белоус А. С., Артюшкова Е. Б., Пашин Е. Н., Даниленко Л. М., Корокин М. В., Корокина Л. В., Малыхин В. А., Залозных Я. И., Брусник М. С. Сравнительное исследование потенциальных эндотелиопротекторов и ампазы на модели дефицита оксида азота // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – № 3. – С. 514–517.
11. Покровский М. В., Артюшкова Е. Б., Покровская Т. Г. Способы экспериментального моделирования эндотелиальной дисфункции // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9. № 3. – С. 327.
12. Савельев В. С., Яблоков Е. Г., Петухов В. А. Липидный дистресс-синдром в хирургии // Бюл. exper. биол. – 1999. – Т. 127. № 6. – С. 604–611.

13. Савельев В. С., Петухов В. А., Ан Е. С. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17. № 14. – С 1–11.

14. Цепелева С. А., Покровский М. В., Покровская Т. Г., Корокин М. В., Денисюк Т. А., Котельникова Л. В., Лопатин Д. В., Титарева Л. В., Черноморцева Е. С., Дудина Э. Н., Коновалова Е. А., Лосенок П. И., Локтионова И. Л., Терехова Е. Г., Бабко С. А. Кардио- и эндотелиопротективные эффекты ингибитора аргиназы L-норвалина при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 4. – С. 185–188.

15. Broekhuizen Lysette N., Mooij Hans L., Kasteleina John J. P. Endothelial glycocalyx as potential diagnostic and

therapeutic target in cardiovascular disease // Current opinion in lipidology. – 2009. – № 20. – P. 57–62.

16. Becker Bernhard F., Daniel Chappell, Dirk Bruegger. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential // Cardiovasc. res. – 2010. – № 87 (2). – P. 300–310.

17. Kamada Y., Nagaretani H., Tamura S. et al. Vascular endothelial dysfunction resulting from L-arginine deficiency in a patient with lysinuric protein intolerance // J. clin. invest. – 2001. – № 108. – P. 717–724.

18. Pokrovskiy M. V., Korokin M. V., Tsepeleva S. A. Arginase inhibitor in the pharmacological correction of endothelial dysfunction // International journal of hypertension. – 2011. – Vol. 2011. – Art. № 515047.

Поступила 01.10.2015

И. Н. ДОЛГОВА¹, С. М. КАРПОВ¹, А. Б. МИНАЕВ², И. А. ВЫШЛОВА¹, Н. В. ЧИГРИНА²

ПРИМЕНЕНИЕ МЕКСИПРИМА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики
Ставропольского государственного медицинского университета,
Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310;

²ГБУЗ СК ГКБ СМП г. Ставрополя,
Россия, 355040, г. Ставрополь, ул. Тухачевского, 17; тел. 8 903 419 80 15. E-mail: i.dolgova@inbox.ru

Проведено наблюдение 40 больных с ДЭ I и II стадий, обусловленных гипертонической болезнью и атеросклерозом. I группа – основная, пациенты которой получали стандартную терапию в сочетании с мексипримом. II группа – контрольная, пациенты которой получали только стандартную терапию. Оценивали динамику клинических проявлений, когнитивных функций и уровня тревоги в исследуемых группах через 14 и 28 дней. Отмечена высокая эффективность мексиприма в лечении клинических проявлений ХИМ в сравнении со стандартной терапией.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, когнитивные функции, мексиприм.

I. N. DOLGOVA¹, S. M. KARPOV¹, A. B. MINAEV², I. A. VISHLOVA¹, N. V. CHIGRINA²

THE USE OF MEXIPRIM IN PATIENTS WITH CHRONIC BRAIN ISCHEMIA

¹Department of neurology, neurosurgery and medical genetics Stavropol state medical university,
Russia, 355017, Stavropol, Mira str., 310;

²Stavropol city hospital of emergency,
Russia, 355040, Stavropol, Tukhachevsky, str., 17; tel. 8 903 419 80 15. E-mail: i.dolgova@inbox.ru

The observation of 40 patients with discirculatory encephalopathy Ist and Iled stage arising from Hypertensive disease and atherosclerosis. The Ist group – main, patients who received standard therapy in combination with mexiprim. The Iled group – control, patients who received only standard therapy. Evaluated dynamics of clinical manifestation, cognitive function and level of anxiety in the investigated groups after 14 and 28 days. Noted the high efficiency of mexiprim in treatment of clinical manifestation chronic brain ischemia, in comparison with standart therapy.

Key word: chronic brain ischemia, cognitive function, mexiprim.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из самых частых форм неврологической патологии, среди которых хроническая ишемия мозга (ХИМ) составляет преобладающее

большинство [2, 5, 7, 10]. Одним из механизмов патогенеза ЦВЗ является дефицит кислорода, ведущий к ограничению аэробного образования энергии вследствие нарушения энергосинтезирующей